

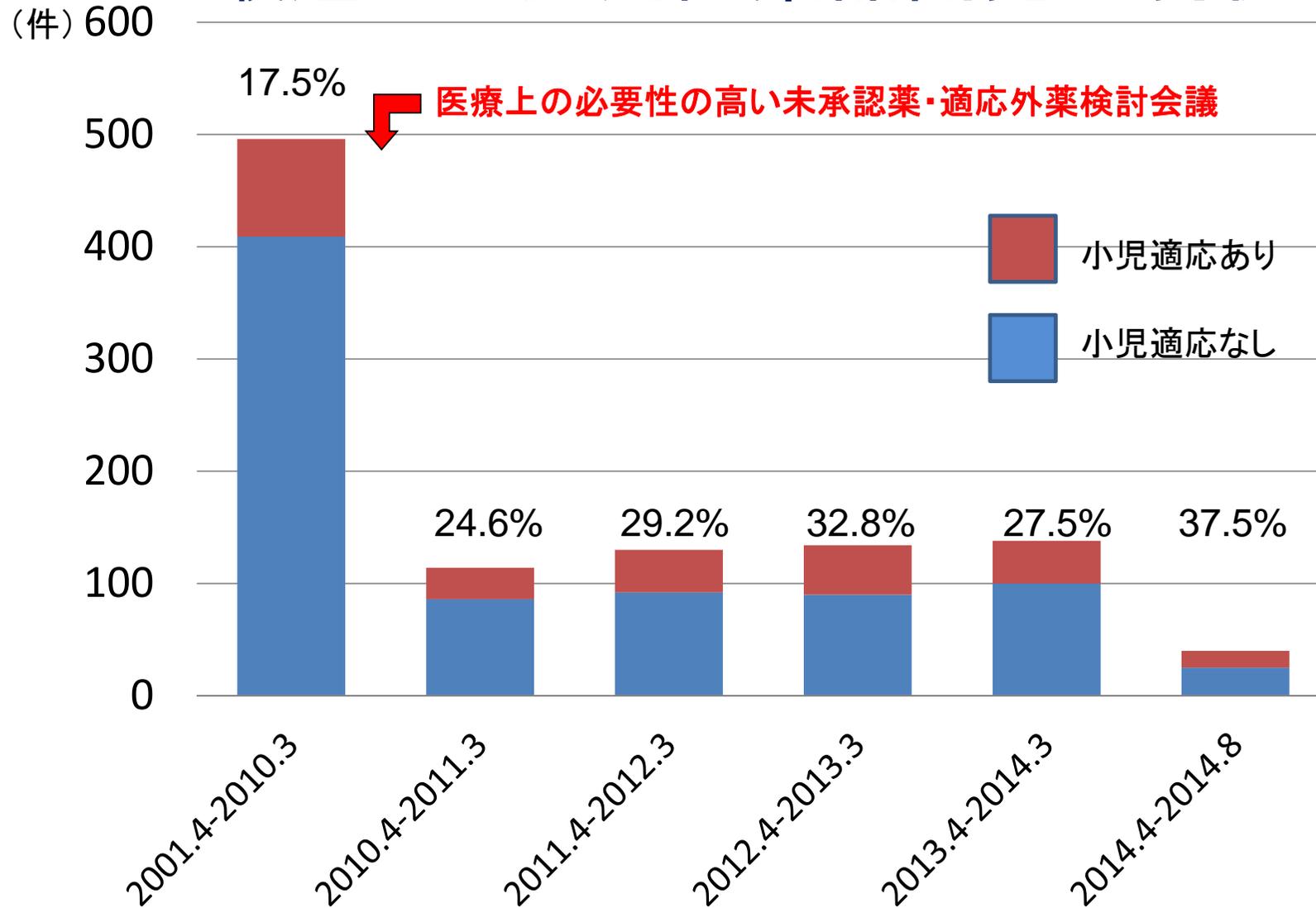
2015年3月6日

PMDA科学委員会 プラセボ対照試験に関する専門部会
**プラセボ対照試験の実施が困難な
小児の領域(医薬品)についての
実態や課題について**

国立成育医療研究センター
臨床研究開発センター 開発企画主幹
中村 秀文

本発表に示された見解は、演者の個人的見解であり、国立成育医療研究センターとしての公式見解ではないことをお断りいたします。

最近の小児用医薬品開発の現状



この4年4か月に承認された小児用医薬品163品目

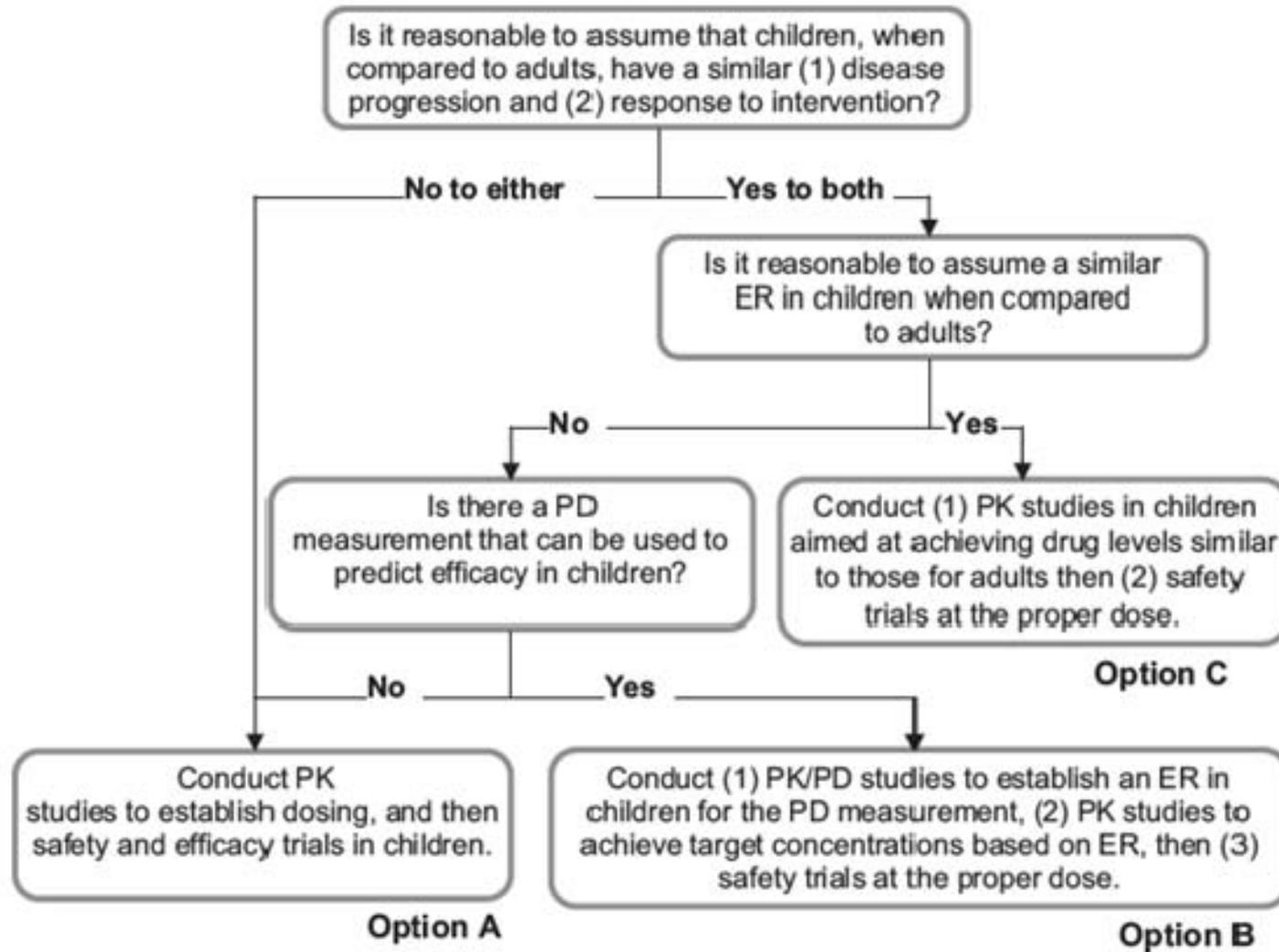
(2010年4月～2014年8月)

臨床試験実施	73品目(44.8%)・・・16.8品目/年
ワクチン	12
アレルギー疾患治療薬	14
感染症治療薬	10
神経疾患(てんかん等)	9
膠原病・悪性腫瘍	5
その他	23 (医師主導治験 1、国際共同治験2を含む)

臨床試験なし	90品目(55.2%)
医学薬学上公知	59 (使用実態調査実施 10)
海外データのみ	13 (国内超稀少疾病等)
成人データのみ	12 (インフルエンザHA等)
製法変更	2
有効成分含有量変更	1
海外文献のみ	1
配合剤	1
後発バイオ	1

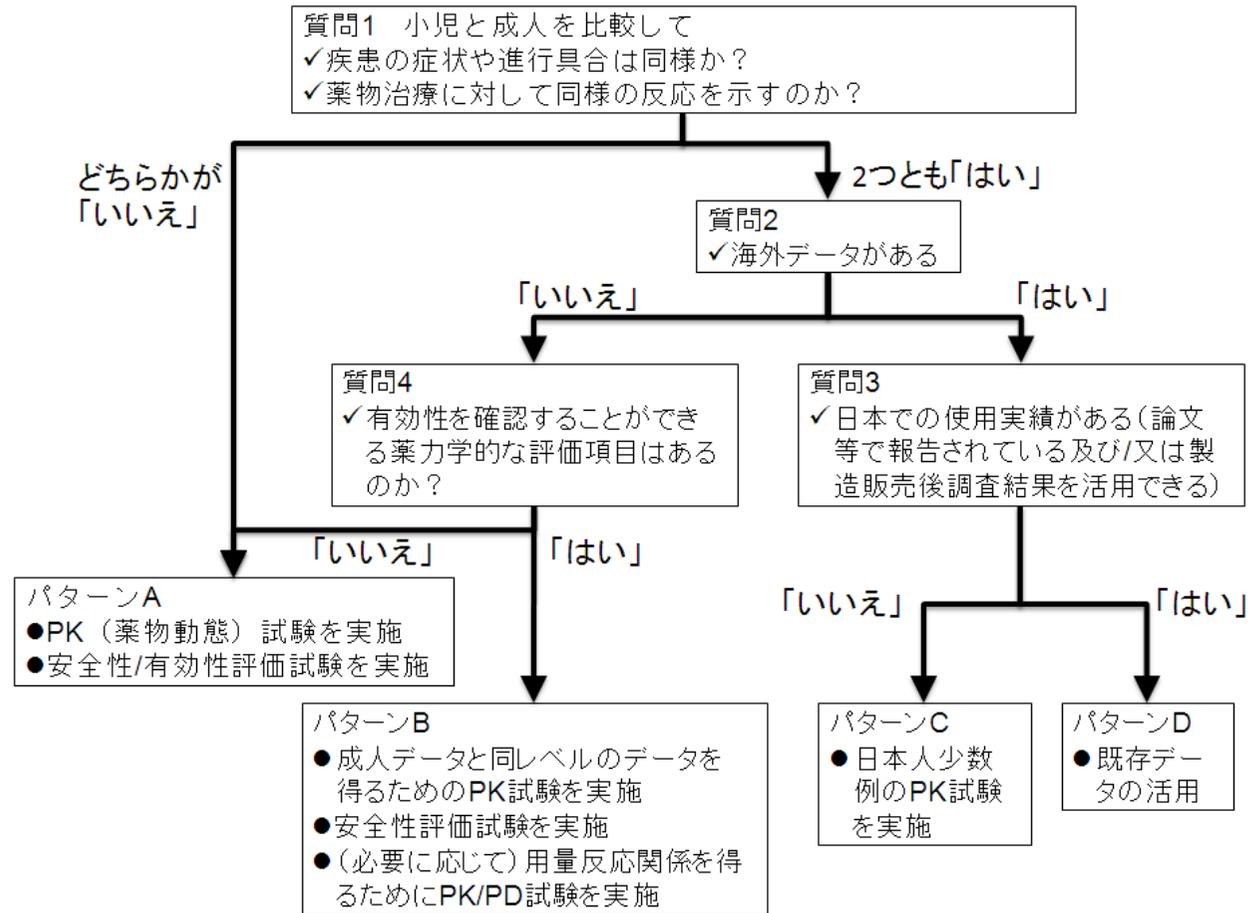
医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 58

FDA Pediatric Study Decision Tree



日本版Pediatric Study Decision Tree

日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会小児タスクフォース



平成24年及び平成25年に小児用医薬品として承認された医薬品

未承認薬・適応外検討会議で医学薬学上公知であるものとして承認された医薬品を除くと33品目あった。33品目は概ね日本版DECISION TREEのパターンA～Cのいずれかに該当しており、パターンAに該当した品目が12品目、パターンBに該当した品目が9品目、パターンCに該当した品目が10品目、いずれにも該当しない品目が2品目（メトレプチン、デスマプレシン）、日本版DECISION TREEに一致しない品目が2品目（リン酸二水素ナトリウム一水和物／無水リン酸水素二ナトリウム、トブラマイシン）であった。

海外データがある品目では、日本での使用成績調査等の使用実績が活用され、承認された品目の11/33品目と約1/3を占めることが明らかとなった。

表 1 日本版DECISION TREEの該当するパターンの品目数

日本版 Decision Tree のパターン	FDA guidanceの区分 ^{5,6,7)}	品目数（内、使用成績調査・自 発報告のありの品目数）
A	Option A: “No extrapolation”、 “Partical extrapolation”	12（5）
B	Option B: “Partical extrapolation”	8（2）
C	Option C: “Full extrapolation”	9（2）
該当なし	-	2（0）
一致しない	-	2（0）

小児において有効性の検証が求められている疾患は、(FDA decision treeから見ると)

- 成人と病態の進行や、薬剤反応性が異なると考えられる疾患。あるいはほとんど小児にしかない疾患

あるいは

- 成人と病態の進行は同じと考えられても、薬剤反応性が異なると考えられ、かつ成人と同じ有効性評価指標を使えない疾患

しかも日本は、ドラッグラグがあるために

- 海外小児ですでに有効性が検証されており、特に欧米(米、英、独、仏、加、豪)で承認されている場合、PK及び安全性メインの国内治験結果で承認申請されているものが多い

小児におけるプラセボ効果は、成人より大きいと言われる ⇒成人と同じ有効性を証明するためには症例数を増やさないといけない。

	小児プラセボ	成人プラセボ	小児実薬	成人実薬
major depression 他の精神疾患でも類似の報告	54.3 % (12歳未満小児)	44.3 % (12歳以上小児)	58.4 % (12歳未満小児)	61.5 % (12歳以上小児)
epilepsy	19.0 %	9.9 %	37.2 %	30.4 %
acute migraine headache	48.5 % response rate 25.5 % # of pain-free	28.9 % response rate 6.1 % # of pain-free		
ADHD	20-30 %	0-17 %		
Pain-related gastrointestinal disorders	57.5 %	~ 40 %	63.0 % amitriptyline	

- ※ 直接比較を行った研究はほとんどない
- ※ migraine headache の論文1報でのみ、プラセボ効果に小児成人で差がないとされている

我が国でもプラセボ対照試験が実施されている疾患も

- **国際共同治験や、症例数が比較的多い疾患**では、プラセボ対照試験が実施されているものも多い

プラセボ対照試験が困難であるという印象のある医薬品

- 国内導入が遅れ、**適応外使用が一般化**した医薬品
- **超稀少疾病**: プラセボ対照試験で有効性を検証できるだけの症例数がない
- そもそもその疾患を患っていることを公にたくない子ども・親(思春期うつ病等) → **症例集積が困難なことも**
- そもそも現場での**試験的使用で有効性の感触**があり、**論文化されたものであると**、医療現場・患者の**プラセボ対照試験への抵抗**が強い
- 長期使用の効果を調べたい場合、ランダム化治療中止試験を勧めると、
 - **そもそもどの程度の期間で有効性が十分に発揮されるかの客観的データがない**(試験期間や症例数の設定が困難)
 - 効いている(様に見える)患者に対して治療を中止することの**現場からの抵抗**が大きい

MELASの脳卒中様発作予防・治療のための アルギニン医師主導試験

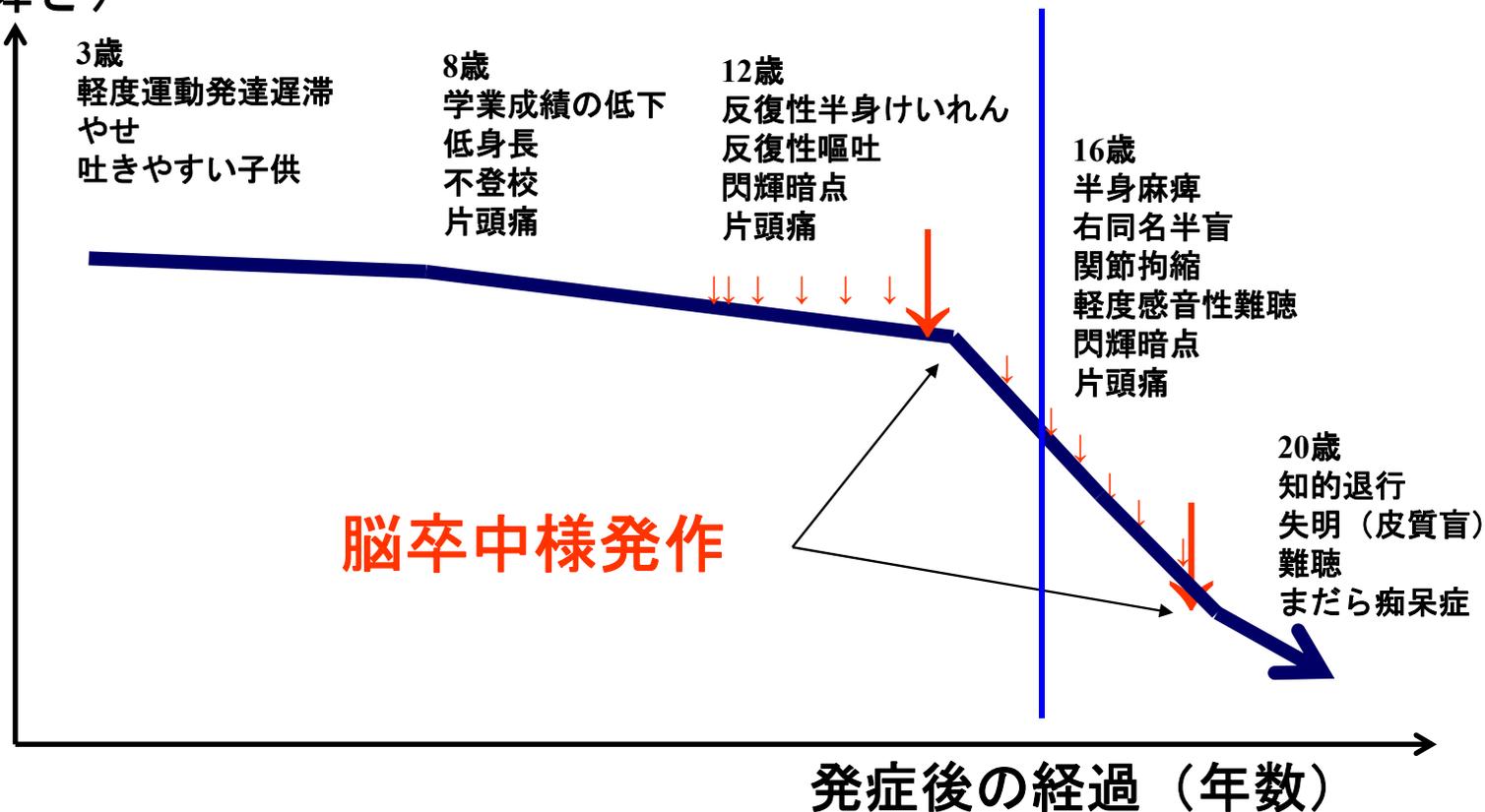
- 研究代表者側は、プラセボ対照試験を提案
- すでに臨床試験結果が公表され有効と信じられていた
- 複数の医療施設の治験審査委員会から、「倫理的に許されない」との意見



- ヒストリカルデータを対照とした、単群試験として実施
- ヒストリカルデータの取得に限界があることが、試験後に明らかとなった。

MELASの自然歴 (QOLと脳卒中様発作の関係)

Quality of Life (命の輝き)



稀少難病でしばしば遭遇する問題

- 診断基準が必ずしも確立していない(診断・治療ガイドラインがない)
- 疾患自然歴が十分に理解されていない(医師の印象のことも多く、客観的な共通指標を用いて表すことがしばしば困難)
- 海外では類似疾患で比較試験を実施しているとしても、国内では症例数が極めて少なく、プラセボ対照試験を実施できるほどの症例数がない
 - かといって、国際共同試験(医師主導治験)の実施のハードルはまだまだ高い(予算面、英語対応、調整事務局の体力 など)
- 治療介入を待てない急性疾患、一度悪化すると命に関わる可能性のある疾患では、プラセボ使用が倫理的に許されにくい
- まずパイロット試験で、適切な評価指標の当たりをつけないといけないことも
 - ただしそれで、国内症例を使い果たしてしまう可能性もある。

ミトコンドリア病に対するピルビン酸治験計画での議論

- 公開不可資料

対象集団の検討事項

- 診断基準は確立しているか? MELAS以外国内は基準はなし
今作成中
 - ミトコンドリア病
 - Leigh脳症
 - MELAS/Leighオーバーラップ症候群
 - Kearns-Sayre症候群
- これまでに有効性を評価した経験のない患者を対象に含めてよいか?

現在、これら疾患の非治療例に対して、評価指標候補を毎月、6ヶ月間フォローする自然歴調査を実施中

対象年齢や治療期間を決めるために

MPS type II (Hunter症候群)に対する
酵素髄腔内投与試験を計画中

MPS type II 自然歴

公開不可情報

神経障害が起きると、その後治療を開始しても回復は困難と
考えられる。

ヒストリカルデータをどれだけ正確に取り、選択基準、主要評
価項目や試験期間を決定するかが重要となる。

現在、全国症例の再調査(直近の自然歴調
査・対象症例把握)を実施中。

発達年齢(月)

実年齢(月)

BHP project 奥山班未公表データ

そもそも、「標準的治療」とは何か？

- 小児科領域では、他の疾患での有効性や作用機序から推定し、さまざまな医薬品を適応外使用している。
- ガイドラインがない疾患でも、専門家の総意として、治療の順番がおおよそ決まっているように見える。
- 標準治療がない稀少疾病に対しては、さまざまな治療薬が、併用で使われている。
 - その使用を過度に制限することは事実上困難。用量変更を制限することも場合によっては困難。
 - しかも併用薬に複数の適応外薬があることも多い。
- プラセボ対照試験の実施の前には、試験薬の臨床的位置づけの詳細な検討が必要となる。

CGD(慢性肉芽腫症)腸炎(CGD associated colitis)

【特徴】

1. 全病型のCGDに発症する(X-CGD>AR-CGD) *Pediatrics. 2004;114;462-8*
2. 感染症と直接的な関連がない慢性腸炎
3. 下痢、血便、腹痛、発熱などを呈する
4. 排膿性瘻孔を合併する事がある
5. CGD腸炎の診断時年齢
 - ✓ 自験例16例:中央値 5.5歳(9ヶ月-17歳)
 - ✓ 海外報告: 中央値 5歳(10ヶ月-30歳) *Pediatrics. 2004;114;462-8*

【参考所見】

内視鏡検査:血管透見像の消失、易出血など多彩な所見を呈する
⇒中等症以上および軽症の血便持続例で内視鏡が行われる

病理所見: 肉芽腫、泡沫組織球、炎症細胞浸潤

【除外疾患】

アレルギー性腸炎、薬剤性腸炎

【現状】

- ✓ 病態⇒TNF α を中心とした炎症性サイトカインが関与(Infliximab治療が奏効)
- ✓ 治療法⇒ガイドラインなし(経験的に、炎症性腸疾患に準じた治療)
- ✓ 活動性の評価方法⇒腹痛、下痢、血便などの消化器症状と発熱(+血液炎症反応)

メサラジンは軽～中等症の慢性腸炎に対して有効

【効果】

- 軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎の第一選択薬(小児UCガイドライン)

J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;55(3):340-61. (資料2)

- CGD腸炎に対して、複数の施設で使用されている

Pediatrics. 2004;114:462, Am J Gastroenterol.2009;104:117

- 自験例では、CGD腸炎の16例中10例にメサラジンを使用

- ✓ 軽症の2例⇒1例は寛解し、1例は血便が持続しステロイドを追加

- ✓ 再燃軽症の2例⇒2例が寛解

- 軽症例では4例中3例(75%)が寛解

- ✓ 中等症～重症の8例⇒中等症1例寛解、7例は寛解せず
⇒ステロイド等の治療を追加

【副作用】

- 5ASA製剤不耐症※のため、クローン病や潰瘍性大腸炎が悪化することがある

Gut. 1995;37(6):838

- ✓ 未公開データ

- ※5ASA製剤不耐症:5ASA製剤により腸炎が悪化し、中止により症状は改善

利点:メサラジンは易感染性への影響は少ない
(メサラジン治療を行った自験例の9例全例は易感染性の増悪なし)

他疾患の評価指標の転用:PUCAIによるCGD腸炎活動性の変化(自験例)

未公表データが追加されているため、公開不可

CGD腸炎の自然経過

治療によるPUCAI変化

※PUCAIによってCGD腸炎の活動性を示した自験例を報告 *Clin Immunol.* 2014;151(1):25-8.

医療現場におけるプラセボへの抵抗感を減らす努力はしていかなければならない

- ある喘息治療のアドオンのプラセボ対照の治験について企業が意見を求めたところ
 - 学会の重鎮の年配の先生方は、プラセボ対照試験は不可能との意見
 - 30歳台の臨床現場の先生に聴くと、是非プラセボ対照試験をやりたいとの意見
- 一方で、喘息領域の多施設臨床試験でもダブルダミーを用いた治験が行われている。比較試験に抵抗感があるわけではない。

**プラセボに対する医療現場の抵抗感を拭い去るには
時間がかかるかもしれない。**

プラセボ対照試験が困難であるという印象のある医薬品

- 国内導入が遅れ、**適応外使用が一般化**した医薬品
- **超稀少疾病**: プラセボ対照試験で有効性を検証できるだけの症例数がない
- そもそもその疾患を患っていることを公にたくない子ども・親(思春期うつ病等) → **症例集積が困難なことも**
- そもそも現場での**試験的使用で有効性の感触**があり、**論文化されたものであると**、医療現場・患者の**プラセボ対照試験への抵抗**が強い
- 長期使用の効果を調べたい場合、ランダム化治療中止試験を勧めると、
 - そもそも**どの程度の期間で有効性が十分に発揮されるかの客観的データがない**(試験期間や症例数の設定が困難)
 - 効いている(様に見える)患者に対して治療を中止することの**現場からの抵抗**が大きい

□最近の医療事情を踏まえた詳細な自然歴調査を実施し、適切な試験デザイン(プラセボ使用の可否も含む)の検討が必要

□製造販売後の評価で、有効性の更なる確認も必要となろう